

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 昭61-91117

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和61年(1986)5月9日

A 61 K 9/10

6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 3 (全13頁)

⑮ 発明の名称 その場でのミセル形成によつて水溶性に乏しい薬剤の水溶解速度及び溶解度を増加するための新規な無水系

⑯ 特 願 昭60-219285

⑰ 出 願 昭60(1985)10月3日

優先権主張 ⑱ 1984年10月4日 ⑲ 米国(US) ⑳ 657710

㉑ 発 明 者 デイヴィッド ジー. アメリカ合衆国. 07748 ニュージャージー. ミドルタウン. トール テインバー ロード 19

㉒ 発 明 者 ポール ケー. ウイル アメリカ合衆国. 07728 ニュージャージー. フリーホルド. トーテム ロード 36

㉓ 出 願 人 メルク エンド カム アメリカ合衆国. ニュージャージー. ローウエイ. イーストリンカーン アヴェニュー 126
ーテッド

㉔ 代 理 人 弁理士 岡部 正夫 外3名

明 細 書

1. 発明の名称

その場でのミセル形成によつて水溶性に乏しい薬剤の水溶解速度及び溶解度を増加するための新規な無水系

2. 特許請求の範囲

1. 水溶性に乏しい薬剤及び界面活性剤の効果的な量を含む無水組成物。

2. 薬剤が β -ブロッカー、抗微生物剤、抗炎症剤、非ステロイド性抗炎症剤、抗高血圧剤、性ホルモン、筋肉弛緩剤、抗喘息剤、制吐剤、抗うつ剤、利尿剤、血管拡張剤及び抗寄生虫剤からなる群から選ばれ、そして界面活性剤がポリソルベイト、ポリオキシエチレンポリオール、ナトリウムラウリルサルフェイト、ナトリウムデソキシコレート、ソルビタン、ポリオキシアルキル化イソステアリアルアルコール、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリオール脂肪酸エステル、ポリオキ

シエチレン脂肪グリセライド、ココアミドアルキルベタイン、ジオクチルナトリウムスルホサクシネート、エトキシ化タローエート、C-セチル及びC-デシルベタイン、ステアリルジメチルベンジルアンモニウムクロライド及びエーテルアミン塩からなる群から選ばれる特許請求の範囲第1項の組成物。

3. 薬剤がメチロール、プロパノール又はブプラノロールからなる群から選ばれた β -ブロッカー；セフォキシチン、エリスロマイシン又はリンコマイシンからなる群から選ばれた抗微生物剤；ハイドロコルチゾン、ベタメタゾン又はプレドニソロンからなる群から選ばれたステロイド性抗炎症剤；インドメタシン、スリダグク又はジフルニサルからなる群から選ばれた非ステロイド性抗炎症剤；メチルドーパ又はクロニジンからなる群から選ばれた抗高血圧剤；エストロゲン、アンドロゲン又はプロゲステン

からなる群から選ばれた性ホルモン；シクロベンザブリン、バクロフェン又はジアゼパンからなる群から選ばれた筋肉弛緩剤；セオフィリン又はダイフィリンからなる群から選ばれた抗喘息剤；ピバマジン又はクロプロマジンからなる群から選ばれた制吐剤；プロトリプチリン又はアミトリプチリンからなる群から選ばれた抗うつ剤；アルダクトン、ジウリル又はハイドロクロロチアジドからなる群から選ばれた利尿剤；イヴアメクチン、チアベンダゾール、アヴアメクチン又はアバメクチンからなる群から選ばれた抗寄生虫剤；又はニトログリセリン又はパラベリンからなる群から選ばれた血管拡張剤であり、そして界面活性剤がポリソルベイト80、ポリオキシエチレンポリオール、ナトリウムラウリルサルフェイト又はナトリウムデソキシコレートの群から選ばれる特許請求の範囲第2項の化合物。

イド性抗炎症剤がハイドロコルチゾンであり；非ステロイド性抗炎症剤がインドメタシンであり；抗高血圧剤がメチルドーパであり；性ホルモンがエストロゲンであり；筋肉弛緩剤がシクロベンザブリンであり；抗喘息剤がセオフィリンであり；制吐剤がクロプロマジンであり；抗うつ剤がアミトリプチリンであり；利尿剤がハイドロクロロチアジドであり又は血管拡張剤がニトログリセリンである特許請求の範囲第3項の組成物。

8. 薬剤；界面活性剤の比が1：0.05～1：20の範囲にあり、全配合の10～100多を構成する特許請求の範囲第2項の組成物。
9. 比が1：1～1：10の範囲にあり、そして全配合の40～98多を構成する特許請求の範囲第8項の組成物。
10. 不活性な製薬的に許容しうる担体をさらに含む特許請求の範囲第2項の組成物。

4. 薬剤がアヴアメクチン、イヴアメクチン、アバメクチン、アルベンダゾール、チアベンダゾール及びミルベマイシンからなる群から選ばれた抗寄生虫剤であり、そして界面活性剤がポリソルベイト、ポリオキシエチレンポリオール、ナトリウムラウリルサルフェイト及びナトリウムデソキシコレートからなる群から選ばれる特許請求の範囲第3項の組成物。

5. 薬剤がイヴアメクチンであり、そして界面活性剤がナトリウムラウリルサルフェイト、ポリソルベイト80、ポリオキシエチレンポリオール、エトキシ化タローエート又はナトリウムデソキシコレートである特許請求の範囲第4項の組成物。

6. 界面活性剤がナトリウムラウリルサルフェイトである特許請求の範囲第5項の組成物。

7. β -ブロッカーがチモロールであり；抗微生物剤がセフオキシチンであり；ステロ

11. 内科的な病気にかかっている患者の治療及び／又は家庭的又は農業的な適用における利用の方法であつて、水溶性に乏しい薬剤及び界面活性剤を含む組成物の効果的な量を投与することを含む方法。

12. 薬剤が β -ブロッカー、抗微生物剤、ステロイド性抗炎症剤、非ステロイド性抗炎症剤、抗高血圧剤、性ホルモン、筋肉弛緩剤、抗喘息剤、制吐剤、抗うつ剤、利尿剤、血管拡張剤及び抗寄生虫剤からなる群から選ばれ、界面活性剤がポリソルベイト、ナトリウムラウリルサルフェイト、ナトリウムデソキシコレート、ソルビタンポリオキシアルキル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリオール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪グリセライド、ココアミドアルキルベタイン、ジオクチルナトリウムスルホサクシネート、エトキシ化タローエート、C-セチル及びC-デ

シルベタイン、ステアシルジメチルベンジルアンモニウムクロライド、エーテルアミン塩及びポリオキシエチレンポリオールからなる群から選ばれる特許請求の範囲第11項の方法。

13. 水溶性の乏しい薬剤及び界面活性剤の効果的な量を含む安定な組成物を製造する方法であつて、薬剤を界面活性剤へ少くとも液体界面活性剤に対しての室温から固体界面活性剤の融点より10℃高い温度以下までの温度範囲で適当に溶解することを含む方法。

14. 薬剤がβ-プロツカー、抗微生物剤、ステロイド性抗炎症剤、抗高血圧剤、性ホルモン、筋肉弛緩剤、抗喘息剤、制吐剤、抗うつ剤、利尿剤、血管拡張剤及び抗寄生虫剤からなる群から選ばれ、界面活性剤がポリソルベイト、ナトリウムラウリルサルフェイト、ナトリウムデソキシコレート、ソルビタン ポリオキシアシル化 イソステ

アシルアルコール、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリオール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセライド、ココアミドアルキルベタイン、ジオクチルナトリウム スルホサキシネート、エトキシ化タローエート、C-セチル及びデシル-ベタイン、ステアシルジメチルベンジルアンモニウムクロライド、エーテルアミン塩及びポリオキシエチレンポリオールからなる群から選ばれる特許請求の範囲第13項の方法。

15. 薬剤がメチロール、プロパノール又はブプロノールからなる群から選ばれたβ-プロツカー；セフオキシチン、エリスロマイシン又はリンコマイシンからなる群から選ばれた抗微生物剤；ハイドロコルチゾン、ベタメタゾン又はプレドニソロンからなる群から選ばれたステロイド性抗炎症剤；インドメタシン、スリンダック又はジフルニサルからなる群から選ばれた非ステロイ

ド性抗炎症剤；メチルドーパ又はクロニジンからなる群から選ばれた抗高血圧剤；エストロゲン、アンドロゲン又はプロゲステンからなる群から選ばれた性ホルモン；シクロペンザプリン、バクロフェン又はジアゼパンからなる群から選ばれた筋肉弛緩剤；セオフィリン又はダイフィリンからなる群から選ばれた抗喘息剤；ピバマジン又はクロルプロマジンからなる群から選ばれた制吐剤；プロトリプチリン又はアミトリプチリンからなる群から選ばれた抗うつ剤；アルダクトン、ジウルル又はハイドロクロロチアジドからなる群から選ばれた利尿剤；又はニトログリセリン又はバラベリンからなる群から選ばれた血管拡張剤であり、そして界面活性剤がポリソルベイト、ポリオキシエチレンポリオール、ナトリウムラウリルサルフェイト又はナトリウムデソキシコレートからなる群から選ばれる特許請求の範囲第14項の方法。

16. β-プロツカーがチモロールであり；抗微生物剤がセフオキシチンであり；ステロイド性抗炎症剤がハイドロコルチゾンであり；非ステロイド性抗炎症剤がインドメタシンであり；抗高血圧剤がメチルドーパであり；性ホルモンがエストロゲンであり；筋肉弛緩剤がシクロペンザプリンであり；抗喘息剤がセオフィリンであり；制吐剤がクロプロマジンであり；抗うつ剤がアミトリプチリンであり；利尿剤がハイドロクロロチアジドであり又は血管拡張剤がニトログリセリンである特許請求の範囲第15項の方法。

17. 薬剤：界面活性剤の比が1：0.05～1：20の範囲にあり、そして全配合の10～100%を構成する特許請求の範囲第14項の方法。

18. 比が1：1～1：10の範囲にあり、そして全配合の40～98%を構成する特許請求の範囲第17項の方法。

19. 水性又は水性アルコール溶液へ得られた溶液を溶解する工程及び $-30^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$ の温度範囲で生成物を乾燥するために蒸発する工程をさらに含む特許請求の範囲第13項の方法。

3. 発明の詳細な説明

この発明は新規で安定な組成物及びそれらの製造方法に関する。特に、この発明は水溶性に乏しい薬剤及び界面活性剤を含む新規な組成物のある方法での製造に関する。その方法は水への溶解速度及び溶解度をその場でミセルを形成することによつて増大させる。また、ここには病人のためにならびに家庭での及び農薬への適用のために組成物を利用する方法が含まれる。

水性媒質中で水溶性に乏しい薬剤の溶解速度及び溶解度を増大させるための方法及び組成物の多くの研究論文がある。特に、米国特許第4,344,934号は水溶性に乏しい薬剤、水溶性ポリマー及び薬剤の生物学的利用能を

増加する凝固剤を含有する組成物を開示している。この文献は凝固剤と組合せてポリマーを利用するが、一方ではクリームされた発明は界面活性剤を利用する。ここでは薬剤を単分散又は分子形で捕えている。

多くの薬剤、特にイブアメクチン

(ivermectin)、アバメクチン(abamectin)、

グリセオフルビン等のような水溶性に乏しいか又は水不溶性化合物は不規則な溶解速度特性のために人又は動物に投与された場合、乏しい、不完全な、及び/又は不規則な吸収を示す。

溶解速度を増大させるために、従来の処方系はすりつぶすことによる粒子径の減少、水溶性担体との共沈、水溶性担体中に固溶体の形成、適当なより可溶性塩の形成、適当なバッファー塩との配合、湿潤性を改良するための少量の界面活性剤の添加、及び高表面積シリカへの吸着による粒子径の減少を利用してゐた。

溶解速度を改良するための界面活性剤の使用は、溶媒への界面活性剤の添加による薬剤と溶媒との間の界面張力の減少に限定されていた。界面活性剤の添加は、溶液が薬剤をもつと効果的に調らすことによつて薬剤の有効表面積を改良する。例えば、フィンホルト(Finholt)及びソルヴァン(Solvang)、ジエー、ファームサイ(J. Pharm. Sci.)第57巻:1322(1968)はフェナセチン(疎水性薬剤)の溶解速度がポリソルベート(Polysoibate)80界面活性剤の0.01%を添加すると著しく増加されることを示した。フェナセチンの溶解速度に関して、ポリソルベート80の効果はその可溶化力のほんの一部を利用したにすぎなかつた。それは、主としてその物質とその溶媒との間の界面張力を減少させる能力によつてゐる。

また、フィンホルト及びソルヴァン、メドレルサー(Meddeleiser)ノルスク(Norsk)師、ファーマキユーテイスク(Farmaceutisk)

セルスカブ(Selskap)、第31巻、101(1969)は低濃度の界面活性剤を固体薬剤粉末又は配合と混合して、凝固現象によつて溶解性を改良した。例えば、フィンホルト及びソルヴァンは粒状化溶液中へポリソルベート80を溶解することによつてもまた乾燥粒子上へアルコール性溶液としてスプレーすることによつてもフェナセチン錠剤の溶解性が改良されることを示した。

界面活性剤が水溶性に乏しい薬剤をミセル化する能力は広く知られている。界面活性剤を非常に低濃度で水に溶解する場合、そのフラクションは空気-水の界面に吸着され、その残部はモノマーの形でバルクの中に残る。その濃度が増加して、あるレベルになると、界面は界面活性剤で飽和され、そして通常は同時にバルク中のモノマーの溶解度限界に近づく。この濃度で異常な現象が生じる。沈殿よりもむしろバルク中の残部がミセルと呼ばれるコロイド凝集を形成し易い。そのミセル

は50～150個の界面活性剤の分子又はイオンからなっている。凝集を生じる濃度は臨界ミセル濃度又はCMCと呼ばれる。ミセル単位中の分子は非常に明確な配向をもっている：炭化水素又は無極性部分はミセルの中心へ配向され、そして水溶液からしやへいされる。本質的にミセル溶液は多くの無極性小滴からなり、この小滴は別個の相として働くことができ、通常では水性系に溶解しない薬剤と相互に作用するか又はそれを溶解する。この現象はミセル可溶化と呼ばれる。このようにすべての存在するミセル可溶化に関する文献は水性溶液中に予じめ形成されたミセルを利用する、すなわち、まず最初に界面活性剤が溶解し、次に溶解性の乏しい薬剤がその予じめ形成したミセル中へ溶解する。次にその生成物が水性溶媒中に貯えられ、適用され、そしてそれ自体で使用される。

この発明に従つて無水の処方系が提供される。その系では水溶性の乏しい薬剤（すなわ

ち、イグアメクチン、アバメクチン、チアベンダゾール、クロルスロン（Clorsulon）等）を適当な技術で適当な界面活性剤系と組合わせて無水の生成物を形成する。この生成物は、水の添加で、その場でのミセル形成によつて薬剤を可溶性にする。

すなわち、この発明の目的は次のようである：

1. 水溶性に乏しい薬剤及び界面活性剤を含む新規な無水組成物であつて、その組成物中では該薬剤が水性溶媒への溶解速度の増加を示す組成物を提供すること；
2. 水溶性に乏しい薬剤及び界面活性剤を含む新規な無水組成物であつて、その組成物中では、該薬剤が水性溶媒への溶解度の増加を示す組成物を提供すること；
3. 新規な無水の組成物であつて、その組成物が水が存在しないため、比較的多量の水性系を使用することから生じるバルクの貯蔵及び取扱い上の問題点のない希釈のために適当

な濃縮物である組成物を提供すること；

4. 水性溶液中での分解に対しては敏感であるが、同時に、薬剤のための好ましい貯蔵形態を有し使用前に水性溶媒へ添加すると透明な水性溶液を得る能力を維持する新規な無水の組成物を提供すること；

5. 人及び／又は動物体系へ投与することができ又は環境においてそのまま使用できる系又は人及び／又は動物体系へ投与することができ又は水性分配媒質への容易溶解性を伴う環境において使用できる系を提供すること。

本発明の他の目的、特徴及び利点は当業者に対して次の詳細な説明から明らかである。

この発明は水溶性に乏しい薬剤及び界面活性剤を含む新規な無水の組成物に因する。新規な組成物は2つの主要な問題点を緩和する、すなわち水溶性に乏しい薬剤に対してかなりの程度まで溶解速度及び水溶解度を改良する。

この発明で記載された新規な化合物は適当な比でそして無水の生成物を形成する適当な

方法によつて水溶性に乏しい薬剤を界面活性剤と結合させることを含む。この生成物は固体又は液体であることができ、水に添加すると界面活性剤に対する溶液と同等の速度及び改良された薬剤の水溶解度になる。この結果、全体的にこの組成物はあらゆる割合で水と共に使用することができる。この方法は、無水固体又は液体生成物の製剤的処方を与え、さらにその場でのミセル形成によつて水への溶解及び溶解度与える処方系を提供する。これに対し従来ミセル系は最初に界面活性剤の溶解、次にすでに形成されたミセル系へ水溶性に乏しい薬剤の溶解によつて製造された。

さらにこの発明の新規な性質及び水溶性に乏しい薬剤の溶解速度及び溶解度を改良すべき能力を記述するために、従来技術の系（系1-5）からの水溶性に乏しい薬剤の溶解速度及び溶解度をこの新規な発明（系6）と表1において比較する。

表 1

処 方	結 果
1) 薬剤と水の添加	溶解度及び溶解速度は非常に小さい。
2) 薬剤と(水と低濃度の界面活性剤)	水溶解度はまだ小さい。溶解速度は改良される。
3) 薬剤と(水と臨界ミセル濃度以上の濃度の界面活性剤)	溶解度及び溶解速度が共に改良される。
4) (薬剤と低濃度の界面活性剤との混合物)と水	水溶解度はまだ小さい。溶解速度は改良される。
5) (薬剤と水で希釈したときに十分にCMC以上の濃度になる濃度の界面活性剤)と水	水溶解度は改良される。溶解速度は改良される。一般的に溶解速度は(3)よりも小さい。
6) (薬剤とこの出願で記述したように反応した界面活性剤)と水	水溶解度は改良される。溶解速度は他の総ての系よりも早い。溶解速度は不溶性又は溶解性の乏しい薬剤に依存するのではなくて、選ばれた水溶性界面活性剤の溶液の速度に依存する。

る。次にこのミセル溶液をドラム乾燥、真空回転蒸発機 (rotovac) 蒸発による乾燥又は凍結乾燥等によつて乾燥する。この得られた固体は無水のミセル系であり、その中に固定された薬剤と全体的に分配された界面活性剤系を有して、水を加えると再び容易に水性ミセル溶液が得られる。

b. 溶液/吸着方法

水溶性に乏しい薬剤をポリソルベート、プルロニク (Pluronic) (ポリオキシエチレン ポリオール)、テトロニクス (ポリオキシエチレン ポリオール)、スパン (ソルビタン) 等のような液体界面活性剤中に溶解する。この溶液は Cab - O - Sil、アキユレル パウダー (Accurel Powder) 等のような吸着-吸収剤へ吸収されて、さらさらした粉末を形成する。この結果得られた固体の無水生成物は水性媒質へ入れるとその場で水性ミセル溶液を形成して溶解する。有機共溶媒又は水に混合可能な共溶媒を無水系中の薬剤の溶解度を

この発明の組成物 (前記系 6) は、水溶性に乏しい薬剤及び界面活性剤並びに場合により通常の賦形剤及び防腐剤を含む。この組成物においては、薬剤-界面活性剤が透明な無限に希釈可能なミセル溶液が水性媒質の添加で形成されるような適当な比で存在する。この組成物は 3 つの方法によつて製造される。そしてその方法を以下に一般的に記述する。

a. ミセル/蒸発方法

この方法は水の中に単に薬剤及び界面活性剤の両方を溶解することによるか又は界面活性剤溶液へ薬剤の水アルコール溶液を加えることかのいずれかによつて薬剤及び界面活性剤 [ラウリル硫酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、レキサイン (Lexaine) (ココアミドアルキル ベタイン) 等] による従来のミセル溶液の形成を含む。選択する界面活性剤は高いミセル化能力を有し、ラウリル硫酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム等のように室温で固体であるべきであ

増すために添加することができる。

c. 溶液/溶解物方法

水溶性に乏しい薬剤を溶解した界面活性剤へ溶解する。この界面活性剤は例えばポリオキシエチレン ポリオール、アロサーフ (Arosurf) (ポリオキシアルキル化イソステアリル アルコール)、ヴァロニク (Varonic) (エトキシ化タローエイト) 等であり、薬剤の分解温度以下であつて普通の保存温度以上の融点をもっている。この固体の無水系は水性媒質へ添加するとその場で水性ミセル溶液を形成して溶解する。

種々な活性剤が、病人へ投与した場合に有利な効果を与える。そのような薬剤は次のようなクラスの薬剤によつて例示される。この例は制限的ではない。

(a) β -ブロッカー (Blockers)、例えばプロパノロール (propanolol)、ブプラノロール (bupranolol)、メトプロロール (metoprolol)、ナドキサロール

(nadexolol)、ソタロール (sotalol)、アルプレノロール (alprenolol)、オキベレンロール (oxprenolol)、カルテオロール (carteolol)、ラベタロール (labetalol)、アテノロール (atenolol)、ピンドロール (pindolol)、チモロール (timolol) 及びマレイン酸チモロール。

好ましい β -ブロッカーはチモロール、ブプラノロール、マレイン酸チモロール及びプロバノロールである。

(b) 抗微生物剤、例えば抗細菌性剤、抗真菌性剤及び抗ウイルス性剤はリンコマイシン (lincomycin)；クリンダマイシン (clindamycin)；テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、クロロテトラサイクリン及びその他のテトラサイクリンタイプの抗生物質；エリスロマイシン (erythromycin)；2-チオピリジン N-オキサイド；ハロゲン化合物、特にヨウ素及びヨウ素化合物；セファロースポリン (cephalosporins)、例

えばペニシリン、ペニシリン G、メタシリン、カルペニシリン及びチカリシリン (ticarcillin) のような抗生物質及びセファロスポリン (cephalosporins)、セファロスポリン C、セファゾリン (cefazolin)、セファピリン (cephalixin)、セファロリジン、セファロチン、セファロチン、セファピリン、セファノン、セファマンドル セファパロール (cefaparoie)、セフォキシチン (cefoxitin)、セファセトリル (cephaetirile)、セフメタゾール、セフォキシチン、セフロキシム、セフトキシム、T-1551、及びオキサセファロスポリン、S-6059 の如き β -ラクタム抗生物質の多くの新しい形のいずれか；あらゆるスルホンアミドクラスの抗細菌物質；ストレプトマイシン又はそのクラスの他のあらゆるものによつて例示される。

好ましい薬剤はリンコマイシン、テトラサイクリン、エリスロマイシン、ペニシリン、ペニシリン G、セフォキシチン、ストレプト

マイシン、カルペニシリン、セファピリン、セファロスポリン C 及びセファノンである。
(c) ステロイド性抗炎症剤、例えばグルコステロイド (corticosteroids)、例えばハイドロコルチゾン (hydrocortisone)、ハイドロコルチゾン 17-バレーレート、ハイドロコルチゾン 17-ブチレート、ハイドロコルチゾン 21-アセテート、ベタメタゾン (betamethasone) バレーレート、トリアムシノロン アセトニド、フルオシノニド、デソニド (desonido)、フルオシノロン アセトニド、デキサメタゾン、デキサメタゾン 21-ホスフェート、プレドニソロン (prednisolone)、プレドニソロン 21-ホスフェート、ハロプレドニン、コルチゾン アセテート、ヒドロコルチゾン-シクロペンチルプロピオネート、コルトドキソン (cortodoxone)、フルセトニド、フルドコルチゾン アセテート、フルランドレノロン アセトニド、メドリゾン、アムシナファル (amcinafal)、アムシナファ

ライド (amcinafide)、ベタメタゾン (betamethasone)、ベタメタゾンベンゾエート、クロロプレドニゾン-アセテート、クロコルトロン (clacortolone) アセテート、デスシノロン アセトニド、デソキシメタゾン、ジクロリゾン アセテート、ジフルプレドネート、フルクロロニド、フルメタゾン、フルメタゾン ビバレーレート、フルニソリド (flunisolide) アセテート、フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルペロロン アセテート、フルプレドニソロン、フルプレドニソロン バレーレート、メプレトニソン (meprednisone)、メチルプレドニソロン、パラメタゾン アセテート、プレドニソラメート (prednisolamate)、プレドニゾン、プレドニヴァル (prednival)、トリアムシノロン (triamcinolone)、トリアミシノロン ヘキサセトニド (hexacetonido)、コルチヴアゾル (cortivazol)、フォルモコルタル (formocortol) 及びニヴァゾール

(nivazol)

好ましい薬剤はハイドロコルチゾン、ハイドロコルチゾン 21 - アセテート、ベタメタゾン、ベタメタゾン パレレート、プレドニゾン、プレドニゾン 21 - ホスフェート、コルチゾン アセテート、フルドロコルチゾン アセテート、トリアムシノロン及びニヴアゾールである。

(d) 非ステロイド性抗炎症剤、例えばインドメタシン、ナプロキセン (naproxen)、フェノプロフェン (fenoprofen)、イブプロフェン (ibuprofen)、アルコルフエナツク (alclufenac)、フェニルブタゾン、メフェナム酸、スリンダツク (sulindac)、デツキシスリンダツク、ジフルニサル (diflunisal)、アスピリン、サリチルアミド、サリチル酸、フルフェニサル (flufenisal)、サルサレート (salsalate)、トリエタノールアミンサリチレート、アミノピリン、アンチピリン、オキシフェンブタゾン、

メタザミド (metazamide)、レチミド (letimide)、ハイドロクロライド、ネキシリジン (nexeridine)、ハイドロクロライド、オクタザミド (octazamide)、モリナゾール、ネオシンコフエン (molizole neocinchophen)、ニマゾール (nimazone)、プロキサゾール (proxazole)、サイトレート、テシカム (tesicam)、テシマイド (tecimide)、トルメチン (tolmetin)、トラマドール (tramadol) 及びトリフルミデート (triflumidate)。

好ましい薬剤はインドメタシン、ナプロキセン、フェナプロフェン、スリンダツク、イブプロフェン、ジフルニサル、アミノピリン、アンチピリン、ニマゾール、トラマドール、フルプロフェン及びデメコルシンである。

(c) 抗高血圧剤、例えばクロニジン及びα-メチルドーパ、及び抗狭心症、例えばプロパノロール、ハイドロクロライド、エリスリチル (erythrityl)、テトラナイトレイト、ベン

(oxyhenbutazone)、アパゾン (apazone)、シントゾン (cintazone)、フルフェナミク (flufenamic) アシド、クロニキセリル (clonixeril)、クロニキシリン (clonixin)、メクロフェナミク (meclofenamic) アシド、フルニキシリン (fluixin) コルチシン (colchicine)、デメコルシン (demecolcine)、アルプリノール (allopurinol)、オキシプリノール (orypurinol)、ベンジルアミン、ハイドロクロライド、ジメファダグ (dimefadan)、インドキシノール (indoxole)、イントラゾール (intrazole)、メンブラン、ハイドロクロライド、パラニレン (paranylene)、ハイドロクロライド、フルプロフェン (fluprofen)、イブフェナク (ibufenac)、ケトプロフェン (ketoprofen)、ナプロキソール (naproxol)、フェンブフェン (fenbufen)、シンコフエン (cinchophen)、ジフルミド ナトリウム、フェナモル (fenamole)、フルチアジン (flutiazin)、

タエリスリトール、テトラナイトレイト、イソソルバイド (isosorbide)、ジナイトレイト、及びジオキシリン (dioxyline)、ホスフェート；血管拡張剤、例えばニトログリセリン、エリスリトール、テトラナイトレイト、イソソルバイド、ジナイトレイト、マンニトール、ヘキサナイトレイト、ペンタエリスリチル、テトラナイトレイト、パラベリン (paraverine)、及びジピリダモル (dipyridamole)。

好ましい薬剤はメチルドーパ、クロニジン、及びプロパノロール、ハイドロクロライド、エリスリチル、テトラナイトレイト又はジオキシリンホスフェートのような抗狭心症剤である。

(f) 性ホルモン、例えばエストロゲン、アンドロゲン及びプロゲステン、特に天然の性ホルモン、エストラジオール、テストステロン及びプロゲステロン。

好ましい薬剤はエストロゲン、プロゲステン、アンドロゲン、テストステロン及びプロゲ

ステロンである。

(g) 筋肉弛緩剤、例えばサクシニル クロライド、バクロフェン (baclofen)、ダントロレン (dantrolene) ナトリウム、メタキサロン (methaxalone)、シクロベンザプリン (cyclobenzaprine) ハイドロクロライド及びジアゼパン (diazepam)。

(h) 抗喘息剤、例えばセオフィリン (theophylline)、テルブタリン (terbutaline)、サルフェイト、ダイフィリン (dyphyline)、グアイフェネシン (guaifenesin) 及びクロモグリシク (cromoglycic) アシド及びそのプロドラッグ (prodrugs) [例えばインターナショナル ジャーナル オブ ファーマスーティクス、7、63-75 (1980) に記載されている]。クロモグリシク アシドは半減期が短いので本発明に従つてポリビニル アルコールとの処方として特に好ましいものである。

(i) 制吐剤、例えばピパマジン (pipamazine)、

(j) 血管拡張剤、例えばニトログリセリン、エリスリトール テトラナイトレイト、イソソルバイド ジナイトレイト、マンニトール ヘキサナイトレイト、ペンタエリスリテル、パバベリン (papaverine) 及びジピリダモル、

好ましい薬剤はニトログリセリン、エリスリトール テトラナイトレイト、マンニトール ヘキサナイトレイト及びパラベリンである。

(m) 抗寄生虫剤、例えばイヴアメクチン (ivermectin)、アヴアメクチン (avermectin)、アバメクチン (abamectin)、チアベンダゾール、ミルベマイシン、アルベンダゾール等。

好ましい薬剤はイヴアメクチン、アバメクチン、チアベンダゾール及びミルベマイシンである。

当業者には次のことは理解される。すなわちそれは使用される有益な薬剤のタイプは臨界的ではなく、いかなる有益な薬剤もそれが

クロルプロマジン (chlorpromazine) 及びジメンヒドリネート (dimenhydrinate)。

(j) 抗うつ剤、例えばプロトリプチリン (protriptyline) ハイドロクロライド、アミトリプチリン (amitriptyline)、ペルフェナジン (perphenazine) とアミトリプチリン ハイドロクロライド、クロルジアゼポキシド (chlordiazepoxide) ハイドロクロライド、フェニジン (phenazine) サルフェイト及びドキシピン (doxepin) ハイドロクロライド。

好ましい薬剤はプロトリプチリン ハイドロクロライド、クロルジアゼポキシド ハイドロクロライド、アミトリプチリン及びドキシピン ハイドロクロライドである。

(k) 利尿剤、例えばアルダクトン (aldactone)、ジウリル (diuril) ダイアジド (dyazide)、エンデュロン (enduron)、ハイドロクロロチアジド及びブレッチック (bretic)。

好ましい薬剤はアルダクトン、ジウリル及びハイドロクロロチアジドである。

界面活性剤に溶解するかぎりこの発明のプラクティスに従つて使用することができるということである。

この発明の実際に有用な界面活性剤は臨界的ではない。しかしながら、好ましい界面活性剤は薬剤の比に対して低い濃度で生じるものである。

この発明の実際に使用することができる代表的な界面活性剤は等級 20 及び 80 のようなポリソルベイト、ブトロニック (Butronic) L-1、プルロニック (Pluronic) 25R4 等のようなポリオキシエチレン ポリオール、ナトリウム ラウリル サルフェイト、ナトリウム デスオキシコレート、スパン (Span) 20 & 80 のようなソルビタン、アロサーフ (商標) 等級 66-E2、E10 及び E20 等のようなポリオキシアルキル化されたイソステアリル アルコール、ブリジ (商標) (Brij^R) 35、56、及び 96 等のようなポリオキシエチレン アルキル エーテル、ア

ルラトン(商標)(Arlatone^R)Tのようなポリオキシエチレンポリオール脂肪酸エステル、アルラトンGのようなポリオキシエチレン脂肪グリセライド、レキサイン(商標)(Lexaine^R)のようなココアミドアルキルベタイン、ジオクチルナトリウムスルホサクシネート、バロニツク(商標)(Varonic^R)LI等級42及び48、C-セチル及びC-デシルベタインのようなエトキシ化タロエート及びスルフアツク(商標)(Sursac^R)等級P24M、P14B及び18-EHP等のようなステアリルジメチルベンジルアンモニウムクロライドである。

活性成分を含む製薬的組成物は経口用として適当な形であることができる。例えば錠剤、トローチ、あめ、分散粉末又は顆粒、ハード又はソフトのカプセルがある。経口用としての組成物は製薬的組成物の製造のための技術として知られるどのような方法によつても製用することができ、そしてそのような組成物

には甘味剤、香味剤、着色剤及び保存剤からなる群から選ばれた1以上の薬剤を含めることができる。これらの薬剤は製薬的にエレガンスで、口に合う組成物を提供するためのものである。

経口用の処方活性成分を無害の製薬的に許容し得る賦形剤との混合で含む錠剤であつてもよい。これらの賦形剤は次のものであることができる。例を挙げれば、不活性な希釈剤、例えば炭酸カルシウム、塩化ナトリウムラクトース、磷酸カルシウム、磷酸ナトリウム；粒状化して、そして崩壊する薬剤、例えばメイズデンプン又はアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチン又はアラビアゴム、及び潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクがある。錠剤はコートしなくてもよいが、胃腸内での崩壊及び吸収を遅らせるために既知方法でコートすることもでき、それによつて長期間にわたつて作用を持続させることができる。

経口用のための処方硬いゼラチンカプセルとして与えられることもできる。そのカプセル中では活性成分が不活性な固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、磷酸カルシウム又はカオリンと混合される。また経口用の処方は軟かいゼラチンカプセルとして与えられることもできる。

この発明の製薬的組成物は薬剤を直腸へ投与するための坐剤の形で投与されることもできる。これらの組成物を適当な無刺激性の賦形剤とその薬剤とを混合することによつて製造することができる。この賦形剤は通常の温度で固体であるが、直腸の温度では液体である。従つて直腸で融解して薬を放出する。そのようなものには例えばココア脂及びポリエチレングリコールがある。

局所的な用法として、薬剤を含むクリーム、軟こう、ゼリー等が当業界で知られた方法によつて使用される。

当然に、この発明の実際に使用される薬剤

の治療上の用量の範囲は患者の大きさと要求及び特別な痛み又は治療される病気の症状で変化する。しかしながら、一般的に、次の用量ガイドラインで十分である。経口では、薬として必要な治療上の用量は1回分当り0.001~50g、好ましくは1回分当り0.01~25gの範囲にある。

1回分の服用量を与えるために担体と組合すことができる活性成分の量は治療を受ける者及び投与の特別な方法又はその利用法によつて変化する。

例えば人の経口投与を意図した処方1回分当り活性薬剤の5%~5gを含むことができる。溶性薬剤は適当な、便利な量の担体と配合した薬剤でよい。そして、この担体は組成物の全量の約5%~約95%変化することができる。

しかし、いかなる特定の患者又はいかなるその他の利用のための特定の用量レベルも使用される特定薬剤の活性、年齢、体重、一般

的健康状態、性別、食物、投与の回数、投与の経路、排泄の速度、薬剤の配合及び治療を行つている特定の病気の症状を含む要因の変化に依存する。

一般に薬剤：界面活性剤は1：0.05～1：20（好ましくは1：1～1：10）の範囲にあり、全配合の10%～100%（好ましくは40%～98%）を構成する。

次の例はこの発明の種々な組成物の製造を説明する。この例はこの発明の説明として解釈されるべきであり、その制限として解釈されるべきではない。

ミセル／蒸発方法

例 1

30%の水性メタノール溶液中に重量で33部のイヴアメクチン（100%活性）及び66部のラウリル硫酸ナトリウム（SLS）（100%活性）を含む溶液を、すべてが溶解するまで適当な容器中で攪拌することによつて製造する。溶液をロートパイプ

例 3

例2の手順に従つて、同じ生成物を0.1部のジナトリウムエデタイト及び0.1部のブチル化ヒドロキシトルエンをイヴアメクチン、SLS及び水性メタノール溶液へ加えることによつて製造する。この乾燥粉末は、そのまま又は例10で処理したようにしても使用できる。他の活性薬剤及び界面活性剤でイヴアメクチン及びラウリル硫酸ナトリウムをそれぞれ置き換える場合、例1又は2におけるように、その対応する無水生成物が得られる。

例 4

ナトリウム デスオキシコレート、レキサイン（Lexaine）P-100等が適当な薬剤：界面活性剤の比でラウリル硫酸ナトリウムの代わりに使用される以外は例1-3を繰り返す。この乾燥粉末はそのまま又は例10で処理したようにしても使用できる。

溶液／吸着-吸収 方法

例 5

（rotovap）装置の受け器へ移す。その容器を40℃の水浴に入れて、そしてメタノールと水の蒸留を効果的にするために十分に真空にする。乾燥粉末を集め40メツシュのスクリーンを通過させる。この乾燥粉末は、そのまま又は例10で処理したようにしても使用できる。

例 2

例1（イヴアメクチン、SLS及び水性メタノール）の溶液をさらに分けて、浅い金属又はガラス容器に入れる。この溶液を含むこの容器を市販の凍結乾燥器へ入れる。このトレイを-30℃に冷やし、凍結乾燥器の真空を増加し、乾燥粉末が製造されるまで温度を凍結乾燥器の製造者の指示に従つて上昇させる。乾燥粉末の塊りを集めて、40メツシュのスクリーンを通過させる。この乾燥粉末はそのまま又は例10で処理したようにしても使用できる。

容量で28.5部のグリセロール ホルマール及び重量で71.5部のポリソルベイト80を含む非水溶液中に重量で7.5部のイヴアメクチン（100%活性）を含む溶液を適当な容器中で溶解するまで攪拌して製造する。この溶液はそのまま又は例11におけるようにも使用することができる。

例 6

容量で36部のグリセロール ホルマール及び重量で64部のポリソルベイト80を含む非水溶液中に重量で7.5部のイヴアメクチン（100%活性）を含む溶液を適当な容器中で溶解するまで攪拌することによつて製造する。この溶液はそのまま又は例11におけるようにも使用できる。

イヴアメクチン及びポリソルベイト80の代わりに他の活性薬剤及び界面活性剤を用いる場合、それぞれ例5又は6におけるように対応する生成物が得られる。

溶液／融解 方法例 7

Li-1 ブトロニツク (Butronic) 中に重量で7部のイヴアメクチン (100%活性) を含む溶液を、ブトロニツクの融点 (約45°-50℃) より高い温度で適当な容器中で緩やかに加熱することによつて製造する。イヴアメクチンを加え溶解するまで攪拌する。この溶液を室温でワックス状固体まで冷却する。

例 8

Li-42 ヴァロニツク (Varonic) 中に重量で7部のイヴアメクチン (100%活性) を含む溶液を、ヴァロニツクの融点 (約35°-45℃) より高い温度で適当な容器中で緩やかに加熱することによつて製造する。イヴアメクチンを加え、溶解するまで攪拌する。溶液を室温で柔らかい固体まで冷却する。

例 9

66E20 アロサーフ中に重量で7部のイヴアメクチン (100%活性) を含む溶液を、

例 11

例5及び6において製造した溶液の重量で37部を、重量で1部のアキュレル (Accurel) 粉末 (50-75%ポイド空間) と乾燥ブレンドする。次に、この混合物を重量で12部の Cab-O-Sil とブレンドして、さらさらした乾燥粉末を製造する。この粉末はそのままでもまたは例10におけるように錠剤にしても使用することができる。水性の界面活性剤への単独又はグリセロールホルマールに溶解したイヴアメクチンの添加は、この発明で観察された溶解速度より小さい溶解速度であつた。

例 12

例7-9で製造した熱可塑性の固体を脱イオン蒸留水へ加える。この混合物を透明な無限希釈可能なイヴアメクチンの溶液にするために攪拌する。例7-9で製造した固体の融点以下の温度では、その速度はその固体が融解状態で存在する場合に観察された速度と比

アロサーフの融点 (約35°-45℃) より高い温度で適当な容器中で緩やかに加熱することによつて製造する。イヴアメクチンを加え溶解するまで攪拌する。この溶液を室温で柔らかい固体まで冷却する。

イヴアメクチン及びブトロニツク又はヴァロニツクの代わりに他の活性薬剤及び界面活性剤をそれぞれ用いる場合、例7-9におけるように対応する生成物が得られる。

処方の溶解速度例 10

例1-4で製造した粉末を通常の錠剤を造る方法で錠剤に直接圧縮する。該錠剤の溶解は非常に急速で、(緩やかに攪拌して15分) イヴアメクチンの透明な無限希釈可能な水溶液を得る。イヴアメクチン単独の圧縮錠剤は3日間以内に溶解しないし、また崩壊しない。脱イオンの蒸留水へイヴアメクチンとSLSの乾燥混合物の添加はこの発明で観察された溶解速度より小さい溶解速度であつた。

較して減少している。この溶解は例10で示したように水のすべての割合で完全である。熱可塑性界面活性剤の等価量の水溶液へのイヴアメクチンの溶解速度はこの発明の方法と比較すると著しく遅い。

安定性例 13

5% w/v イヴアメクチンの溶液が、例3で製造された粉末を十分な脱イオン蒸留水に溶解することによつて製造される。この溶液を温度を高めて (40℃及び50℃) 制御した環境の室で8週間保存する。例3で製造された乾燥粉末もまた25℃及び50℃で保存される。表IIは乾燥した状態及びミセル溶液の場合のイヴアメクチンの安定性の比較を示す。

表 II

試料	時間/温度	損失 %	水性組成物
溶液	8週間/40℃	16.5 %	水性
	2週間/50℃	62 %	水性
固体	12週間/50℃	0 %	無水
	12週間/25℃	0 %	無水

無水のその場でミセルを形成する粉末はイ
グアメクチンの安定性及び保存能力を改良す
ることが示された。

溶解度

例 14

5 % (50 mg/ml) w/v イグアメクチンの
溶液が、例 1 - 5 及び例 7 - 9 における生成
物を十分な脱イオン蒸留水に溶解することに
よつて製造される。脱イオン蒸留水中のイグ
アメクチンの等価な量の混合物はわずかに溶
解するにすぎない (1 - 4 mg/ml)。それ故、
水溶性に乏しい薬剤の溶解度を増大させる
(50,000 mg/ml)。